

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
 - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
 - FADED TEXT
 - ILLEGIBLE TEXT
 - SKEWED/SLANTED IMAGES
 - COLORED PHOTOS
 - BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
 - GRAY SCALE DOCUMENTS
-

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

AG

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 317 912

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 21862

(54) Nouvelle composition pharmaceutique pour l'administration parentérale, agissant sur le système nerveux central.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 9/00, 31/55//C 07 D 413/04.

(22) Date de dépôt 16 juillet 1976, à 15 h 45 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 16 juillet 1975, n. 596.488 aux noms de George Madison Sieger, James Elwood Krueger, Arnold Curtis Osterberg et David Henry Tedeschi.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 6 du 11-2-1977.

(71) Déposant : Société dite : AMERICAN CYANAMID COMPANY, résidant aux Etats-Unis d'Amérique.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

La présente invention concerne une nouvelle composition pharmaceutique pour l'administration parentérale, caractérisée par une durée d'activité prolongée, qui comprend comme principal ingrédient actif la base libre ou le pamoate, soit de la chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine, soit de la chloro-2 pipérazino-11 dibenzo[b,f]-[1,4]oxazépine dans une huile injectable et, facultativement, un agent gélifiant. L'invention concerne également les formes d'administration de ces compositions pour le traitement des troubles du système nerveux central chez les animaux à sang chaud, notamment administration parentérale d'une quantité thérapeutiquement efficace de ces composés à des mammifères.

Les composés utilisés selon l'invention ont un effet thérapeutique prononcé sur le système nerveux central. La chloro-2 (méthyl-4 pipérazinyl)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine est particulièrement efficace comme neuroplégique, neuroleptique, antidépresseur neuroleptique, anti-émétique, analgésique et sédatif. On trouvera d'autres renseignements sur l'activité de ce composé sur le système nerveux central dans le brevet des E.U.A. n° 3 546 226. Il est approprié comme agent antipsychotique pour le traitement de certains état psychotiques, par exemple la schizophrénie. La chloro-2 pipérazino-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine agit également sur le système nerveux central et elle est particulièrement active comme anti-dépresseur. On pourra trouver d'autres renseignements sur l'activité de ce composé dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 663 696.

Les composés selon l'invention sous la forme soit de base libre, soit de pamoate, incorporés dans une composition contenant une huile injectable, avec ou sans un agent gélifiant tel que le monostéarate d'aluminium, produisent par administration parentérale un produit à libération prolongée (dépôt). Pour une action prolongée, les composés sont incorporés dans une huile injectable, de préférence une huile végétale, par exemple l'huile de sésame, l'huile d'arachide, l'huile de graine de coton, l'huile de maïs ou l'huile de soja, ou des mélanges de ces huiles, ou des huiles synthétiques telles que les esters de glycérol ou de propylène-glycol, d'acides gras à longue chaîne. Le constituant actif est présent à une concentration d'environ 50 à 400 mg/ml. On peut ajouter un agent gélifiant tel que le monostéarate d'aluminium, à l'huile pour donner une concentration finale d'environ 10 à 100 mg/ml, le mélange peut ensuite être gélifié par un traitement thermique approprié. D'autres agents gélifiants appropriés comprennent le distéarate d'aluminium, le tristéarate

d'aluminium et leurs mélanges et les laurates, myristates, palmitates et oléates d'aluminium et leurs mélanges. Le mode préféré d'administration parentérale de ces compositions est soit la voie intramusculaire, soit la voie sous-cutanée.

5 Les exemples suivant illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

EXEMPLE 1

Préparation de la suspension parentérale de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11
dibenzo[b,f][1,4]oxazépine base dans l'huile de sésame gélifiée contenant
10 du monostéarate d'aluminium.

On prépare une solution en dissolvant 2,0 g de chloro-2 méthyl-4 pipérazino-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine base dans 30,6 ml d'huile de sésame gélifiée contenant 2% de monostéarate d'aluminium à 60°C et on refroidit.

15 On prépare la suspension finale en plaçant 7,0 g de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine base dans un mortier et en ajoutant progressivement 15,3 ml de la solution ci-dessus en broyant avec un pilon. On obtient une suspension thixotropique, mais mobile, que l'on peut aspirer dans une seringue pour en remplir des fioles
20 et les stériliser.

Comme les 7,0 g de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine base occupent un volume de 4,7 ml, le volume final est de 20 ml, ce qui donne une concentration finale de 8 g de constituant actif par 20 ml de la préparation finale. Une dose de 2 ml
25 fournit donc 800 mg du composé.

De la même manière, on mélange 13,0 g de l'oxazépine base dans un mortier, avec 40,0 ml d'une solution à 5% en poids par volume d'oxazépine base dans l'huile de sésame gélifiée, pour donner 50,0 ml d'un mélange contenant 30,0% en poids par volume d'oxazépine totale.

30 EXEMPLE 2

Préparation d'une suspension parentérale de chloro-2 pipérazino-11
dibenzo[b,f][1,4]oxazépine base dans l'huile d'arachide gélifiée contenant
du monostéarate d'aluminium.

On place la chloro-2 pipérazino-11 dibenzo[b,f][1,4]oxa-
35 sépine base dans un mortier. On ajoute progressivement une quantité suffisante d'huile d'arachide gélifiée par 2,5% de monostéarate d'aluminium, tout en mélangeant vigoureusement et en dispersant la solide dans le liquide

avec un pilon pour obtenir une suspension ayant la concentration désirée (par exemple 40% en poids par volume). La suspension résultante est visqueuse mais mobile. On peut la charger dans des seringues ou des fioles et la stériliser.

5 EXEMPLE 3

Préparation d'une suspension parentérale de méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate-2) de chloro-2 pipérazino-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) dans l'huile de sésame gélifiée contenant du monostéarate d'aluminium.

On ajoute le méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate-2) de chloro-2 pipérazino-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) à l'huile de sésame gélifiée avec 1,5% de monostéarate d'aluminium pour obtenir une concentration finale de 20% de la base en poids par volume. On disperse vigoureusement la suspension par agitation par ultrasons pendant 5 mn. On peut charger la suspension dans des seringues ou des fioles et la stériliser.

15 EXEMPLE 4

Préparation d'une suspension parentérale de méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate-2) de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) dans l'huile de graine de coton gélifiée contenant du monostéarate d'aluminium.

On ajoute le méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate-2) de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) à l'huile de graine de coton gélifiée avec 1,5% de monostéarate d'aluminium pour obtenir une concentration finale de 10% en poids par volume de la base. On mélange vigoureusement la suspension par les ultrasons. On peut charger la suspension thixotropique dans des seringues ou des fioles et la stériliser.

25 EXEMPLE 5

Préparation d'une suspension parentérale de méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate) de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) dans l'huile de sésame.

On ajoute le méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate-2) de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) à l'huile de sésame pour obtenir une concentration finale de 20% en poids par volume de la base. On mélange vigoureusement la suspension et on la disperse par les ultrasons pendant 5 mn, ou bien jusqu'à ce que le mélange devienne tiède. On charge la suspension dans des fioles et on la stérilise.

EXEMPLE 6

Préparation d'une suspension parentérale de méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate-2) de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) dans l'huile d'arachide gélifiée contenant du monostéarate d'aluminium.

- 5 On ajoute le méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate-2) de chloro-2(méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) à l'huile d'arachide gélifiée avec 2,5% de monostéarate d'aluminium pour obtenir une concentration finale de 10% en poids par volume de la base.
- 10 On mélange énergiquement la suspension par ultrasons. On peut charger la suspension thixotropique dans des seringues ou des fioles et la stériliser.

EXEMPLE 7

Préparation d'une suspension parentérale de méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate-2) de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) dans l'huile de sésame gélifiée contenant du monostéarate d'aluminium.

- 20 On ajoute le méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate-2) de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) à l'huile de sésame gélifiée avec 1,0% de monostéarate d'aluminium pour obtenir une concentration finale de 20% en poids par volume de la base. On disperse la suspension par agitation par ultrasons, pendant 5 mn, ou bien jusqu'à ce que le mélange devienne tiède. On charge la suspension dans des fioles et on la stérilise.

EXEMPLE 8

Préparation d'une suspension parentérale de chloro-2 pipérazino-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine base dans l'huile de maïs.

- 30 On place la chloro-2 pipérazino-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine base dans un mortier. On ajoute progressivement assez d'huile de maïs en mélangeant vigoureusement et en dispersant le solide dans le liquide avec un pilon pour obtenir une suspension de concentration désirée (par exemple 30% en poids par volume). La suspension résultante est visqueuse mais mobile. On peut la charger dans des seringues ou des fioles et la stériliser.

EXEMPLE 9

Préparation d'une suspension parentérale de méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate-2) de chloro-2 pipérazino-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) dans l'huile de sésame.

On ajoute le méthylène-4,4' bis(hydroxy-3 naphthoate-2) de

- chloro-2 pipérazino-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (2:1) à l'huile de sésame, pour obtenir une concentration finale de 20% en poids par volume de la base. On disperse la suspension par agitation par ultrasons pendant 5 mn ou bien jusqu'à ce que le mélange devienne tiède. On charge la suspension dans des fioles et on la stérilise.

EXEMPLE 10

Préparation d'une suspension parentérale de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine base à 10% dans l'huile de sésame.

- On stérilise l'huile de sésame à 150°C pendant 30 mn et on la refroidit aseptiquement. On ajoute aseptiquement 1,5% d'alcool benzylique à l'huile stérile. On stérilise la chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4] oxazépine base par l'oxyde d'éthylène et on l'ajoute aseptiquement à l'huile de sésame stérile pour donner une concentration finale de 10,5% en poids par volume. On mélange la suspension aseptiquement en maintenant la température de la suspension au-dessous de 35°C et on en remplit aseptiquement des fioles.

EXEMPLE 11

Préparation d'une suspension parentérale de chlorhydrate de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (1:1) dans l'huile de graine de coton.

- On ajoute le chlorhydrate de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (1:1) à l'huile de coton pour obtenir une concentration finale de 35% en poids par volume de la base. On disperse la suspension par agitation par ultrasons, pendant 5 mn, ou jusqu'à ce que le mélange devienne tiède. On peut facilement décharger la suspension résultante à travers une aiguille n° 21.

EXEMPLE 12

Préparation d'une suspension parentérale de succinate de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (1:1) dans l'huile de maïs gélifiée contenant du monostéarate d'aluminium.

- On ajoute le succinate de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (1:1) à l'huile de maïs gélifiée avec 2,5% de monostéarate d'aluminium pour obtenir une concentration finale de 25% en poids par volume de la base. On mélange vigoureusement la suspension par agitation par ultrasons, pendant 5 mn ou jusqu'à ce que le mélange devienne tiède. On peut charger la suspension thixotropique dans des seringues ou des fioles et la stériliser.

Les essais suivants illustrent l'efficacité des compositions à libération lente selon l'invention. On utilise les compositions suivantes :

- I) Chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine base en solution à une concentration de 2% dans le propylèneglycol en solution à 70% dans l'eau, comme témoin.
- II) Pamoate de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine en suspension à une concentration de 2,5% (base) dans l'huile de sésame gélifiée contenant 2% de monostéarate d'aluminium.
- 10 III) Pamoate de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine en suspension à une concentration de 2,5% base dans l'huile de sésame.
- IV) Heptanoate (oenantate) de [(trifluorométhyl-2 phénothiazine-10 yl)-3 propyl]-4 pipérazineéthanol-1 ou oenantate de Prolixin (Société Squibb),
- 15 ci-après dénommé oenantate de fluphénazine, en solution à 2,5% dans l'huile de sésame.

On administre les compositions ci-dessus à des chiens, par voie intramusculaire, à une concentration de 10 mg/kg. Tous les chiens présentent des signes de sédation marqués (temporaires) une légère

20 ptose et un état voisin de la catalepsie lorsqu'ils sont debout. Le début de ces effets apparaît après environ 30 mn pour les préparations contenant la chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine et 1 h 30 mn pour l'oenantate de fluphénazine. Les symptômes disparaissent au bout de 2 jours. Après 4 jours, on traite tous les chiens

25 avec l'apomorphine par voie sous-cutanée à une concentration de 0,25 mg/kg, pour déterminer un éventuel effet résiduel de la drogue (antiémétique) non observable à première vue. A ce moment (4 jours après l'administration) seules les compositions II et IV donnent une protection complète contre l'émésie.

30 On effectue une autre expérience sur des singes cèbus en utilisant les mêmes compositions. Les symptômes observés sont une sédation marquée, la catalepsie (temporaire), le calme, la perte d'agressivité et la perte de la réaction de vol. Le début de l'effet est à moins de 30 mn pour les composition contenant la chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11

35 dibenzo[b,f][1,4] oxazépine et environ 1 h pour l'oenantate de fluphénazine. La durée de l'effet est de 3 jours pour la composition I, 5 jours pour la composition II et 4 jours pour la composition III. Les singes

ayant reçu l'oenanthate de fluphénazine présentent une sédation marquée le 5^e jour.

Les essais ci-dessus montrent l'action prolongée des compositions II et III contenant un composé actif selon l'invention dans l'huile de sésame, avec ou sans monostéarate d'aluminium.

5 d'essais sur les rats
Les résultats indiqués dans le tableau ci-après servent à comparer la durée d'action de la chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4] oxazépine base et pamoate, dans des compositions gélifiées et non gélifiées, et indiquent que le processus de gélification provoque
10 un effet prolongé ($P = 0,05$) pour la faible dose (5 mg/kg) de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4] oxazépine base et pour la dose élevée (10 mg/kg) de pamoate de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo-
[b,f][1,4] oxazépine. Il n'y a pas de différence significative entre la chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4] oxazépine base et le
15 pamoate dans les compositions non gélifiées administrées à des doses équivalentes.

En conclusion, les durées d'action de la chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4] oxazépine, tant la base que le pamoate, sont légèrement mais de façon significative prolongées lorsque les compositions sont à base d'huile de sésame gélifiée. La chloro-2 (méthyl-4
20 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4] oxazépine base et le pamoate de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4] oxazépine ont une
durée d'action égale. La composition de pamoate a un avantage sur la chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4] oxazépine base, mais
25 seulement lorsqu'elle est gélifiée.

TABLEAU

Durée de la catalepsie chez les rats (TE₅₀ = durée pendant laquelle 50% des rats restent en catalepsie)

Compositions parentérales de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine, base ou pamoate	I.M. mg/kg	TE ₅₀ (95% C.L.) heures
Base (solution à 2% dans l'huile)	5	56 (44-66)++
Base (solution à 2% dans l'huile gélifiée)	10	79 (64-104)
Pamoate (suspension à 2% dans l'huile)	5	93 (71-116)*
Pamoate (suspension à 2% dans l'huile)	10	70 (estimée)+
Pamoate (suspension à 2% dans l'huile)	10	76 (52-89)+
Pamoate (suspension à 2% dans l'huile gélifiée)	20	82 (60-96)
	5	88 (55-115)
	10	135 (110-188)**
La comparaison statistique des données ci-dessus montre que le pamoate de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine en suspension dans l'huile gélifiée (10 mg/kg)** produit la plus longue durée de catalepsie (P = 0,05) à l'exception de la chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine base (5mg/kg)* solubilisée dans l'huile gélifiée. ++ valeur inférieure de manière significative (P = 0,05) aux autres valeurs TE ₅₀ , sauf +.		
Autres compositions étudiées :		
Pamoate de chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo[b,f][1,4]oxazépine (suspension à 5% dans l'huile)	5	69 (44-86)
Stéarate (solution à 2% dans l'huile)	10	75 (52-92)
Stéarate (solution à 2% dans l'huile gélifiée)	5	56 (38-67)
Succinate (solution à 2% dans l'huile)	10	78 (50-120)
Oenanthate (solution à 2% dans l'huile)	5	53 (26-70)
(solution à 2% dans l'huile)	10	67 (estimée)
(solution à 2% dans l'huile)	5	70 (estimée)
(solution à 2% dans l'huile)	10	70 (estimée)
(solution à 10% dans l'huile)	5	53 (26-70)
Prolixin (solution à 2,5% dans l'huile)	10	62 (40-82)
	10	72 (51-85)
	5	87 (74-102)
	10	114 (94-158)

RE V E N D I C A T I O N S

1 - Compositions thérapeutiques pour l'administration parentérale en vue d'une activité sur le système nerveux central de durée prolongée, caractérisées en ce qu'elles comprennent comme ingrédient actif principal la base libre ou le pamoate de la chloro-2 pipérazino-11 dibenzo-[b,f][1,4]oxazépine ou de la chloro-2 (méthyl-4 pipérazino)-11 dibenzo-[b,f][1,4]oxazépine, dans une huile injectable.

2 - Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce que l'huile injectable est l'huile de sésame.

10 3 - Compositions selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent en outre un agent gélifiant.

4 - Compositions selon la revendication 2, caractérisées en ce que l'ingrédient actif est le pamoate de chloro-2 pipérazino-11 dibenzo-[b,f][1,4]oxazépine et l'agent gélifiant est le monostéarate d'aluminium.